

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類<sup>4</sup>  
A61M 1/36

A1

(11) 国際公開番号

WO 87/ 01597

(43) 国際公開日

1987年3月26日 (26.04.87)

(21) 国際出願番号 PCT/JP86/00485

(22) 国際出願日 1986年9月18日(18. 09. 86)

(31) 優先権主張番号 特願昭60-207250

(32) 優先日 1985年9月19日(19. 09. 85)

(33) 優先権主張国 JP

(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)

東レ株式会社

(TORAY INDUSTRIES, INC.)(JP/JP)

〒103 東京都中央区日本橋室町2丁目2番地 Tokyo, (JP)

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ)

井田 伸夫 (IDA, Nobuo)(JP/JP)

〒248 神奈川県鎌倉市鎌倉山3-20-1 Kanagawa, (JP)

片岡 浩 (KATAOKA, Hiroshi)(JP/JP)

〒248 神奈川県鎌倉市津西2-4-21 Kanagawa, (JP)

国友 哲之輔 (KUNITOMO, Tetsunosuke)(JP/JP)

〒248 神奈川県鎌倉市津西2-2-24 Kanagawa, (JP)

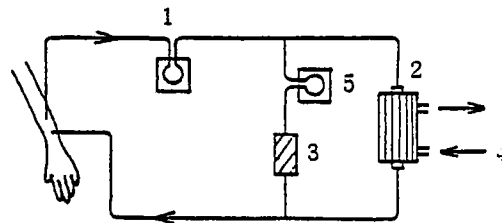
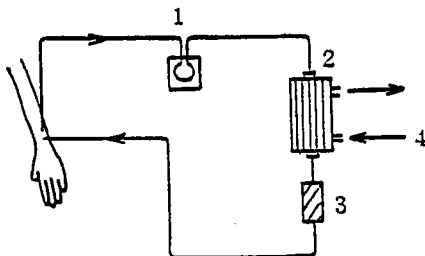
(81) 指定国

DE(欧州特許), FR(欧州特許), GB(欧州特許), IT(欧州特許),

JP, SE(欧州特許), US.

添付公開書類

国際調査報告書

(54) Title:  $\beta_2$ -MICROGLOBULIN-REMOVING COLUMN(54) 発明の名称  $\beta_2$ -ミクログロブリン除去カラム

(57) Abstract

A  $\beta_2$ -microglobulin-removing column prepared by immobilizing anti- $\beta_2$ -microglobulin antibody on an insoluble support, which enables  $\beta_2$ -microglobulin in blood to be specifically adsorbed and removed. This column is useful for prophylaxis and treatment of carpal tunnel syndrome observed with patients subjected to a dialysis treatment.

(57) 要約

抗 $\beta_2$ -ミクログロブリン抗体を不溶性担体に固定化してなるカラムは、血液中の $\beta_2$ -ミクログロブリンを特異的に吸着・除去することができる。このカラムは透析患者にみられる手根管症候群などの予防・治療に有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国家出願のパフレット第I頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	VL	マリ
AU	オーストラリア	GA	ガボン	MR	モーリタニア
BB	バルバドス	GB	イギリス	MW	マラウイ
BE	ベルギー	HU	ハンガリー	NL	オランダ
BR	ブラジル	IT	イタリア	NO	ノルウェー
BG	ブルガリア	JP	日本	RO	ルーマニア
CF	中央アフリカ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SD	スーダン
CG	コンゴ	KR	大韓民国	SE	スウェーデン
CH	スイス	LI	リヒテンシュタイン	SN	セネガル
CN	カメルーン	LK	スリランカ	SU	ソビエト連邦
DE	西ドイツ	TH	タイ	TD	チュニジア

## 明 細 書

 $\beta_2$  -ミクログロブリン除去カラム

## 技 術 分 野

5 本発明は $\beta_2$  -ミクログロブリンの除去カラムに関するものであり、さらに詳しくは血液中から $\beta_2$  -ミクログロブリンを特異的に吸着・除去するためのカラムに関するものである。

## 背 景 技 術

10  $\beta_2$  -ミクログロブリンは、組織適合性抗原（ヒトではHLA class I）を構成する2本鎖タンパクのうちの軽鎖であり、ほとんどすべての細胞表面上に見い出されるとともに、体液中にも重鎖と結合しない遊離の状態で見い出されるが、遊離の $\beta_2$  -ミクログロブリンの生理的機能はわかっていない。すでに、ヒトその他各種の動物  
15 物で全アミノ酸配列が明らかにされ、ウシのタンパクではX線結晶解析から立体構造も決められた。その結果、分子量約12,000の糖鎖を持たない単純タンパクであり、構造的に免疫グロブリンのCドメイン（定常ドメイン）と類似性の高いことが示されている。また、動物  
20 種間でのアミノ酸配列の相同性も60～80%とかなり高い（Proc. Natl. Acad. Sci 257, 2619 (1982)など）。

腎疾患のため長期間にわたって血液透析を行なっている患者では血液中の遊離の $\beta_2$  -ミクログロブリン濃度が健常者に比べて10～100倍にも増大しており、  
25 これは健常者では腎臓で分解される $\beta_2$  -ミクログロブリン

ンが血液透析では除去されずに蓄積されるためと考えられる。

本発明者らは、透析患者に高率で発病する手根管症候群の患者から患部に沈着しているアミロイドタンパクを検出・分析し、その大部分は $\beta_2$ -ミクログロブリンであることを見い出した。従って、手根管症候群の原因は、人工透析によって血中に高濃度で蓄積された $\beta_2$ -ミクログロブリンが患部に沈着するためであることが推定され、人工透析と併行して血液中の $\beta_2$ -ミクログロブリンを除去することにより、手根管症候群の発病を抑制し得ることが期待される。また、手根管部以外の部位のアミロイド沈着にも $\beta_2$ -ミクログロブリンが関係している可能性がある。

これまで、高濃度の血中 $\beta_2$ -ミクログロブリンが原因と考えられる病気は知られていなかったために、その除去についての検討は全くなされていなかった。

#### 発 明 の 開 示

本発明の目的は、血液中の $\beta_2$ -ミクログロブリンを選択的に除去する方法を提供することにある。

上記目的は、以下の本発明により達成される。すなわち、本発明は固定化抗 $\beta_2$ -ミクログロブリン抗体を用いた $\beta_2$ -ミクログロブリンの吸着・除去カラムを提供するものである。

#### 図面の簡単な説明

第1図は、血液透析器と $\beta_2$ -ミクログロブリン除去

カラムを併用するための回路の例を示すものであり、  
(a) は直列に接続した場合、(b) は並列に接続した場合を各々示す。

第2図は、実施例1におけるカラムフラクションをSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動で分析した結果の模式図である。

第3図は、実施例2におけるカラムフラクションの全タンパク量および $\beta_2$ -ミクログロブリンの濃度を示す。

第4図は、実施例4における血液中の残存 $\beta_2$ -ミクログロブリン量の経時変化を示すものであり、(a) は抗 $\beta_2$ -ミクログロブリン抗体を固定化したカラムを使用した例を、(b) は(a)のカラムを再使用した例を、(c) は抗 $\beta_2$ -ミクログロブリン抗体を固定化していないカラムを使用した例を各々示す。

#### 15 発明を実施するための最良の形態

本発明で用いられる抗 $\beta_2$ -ミクログロブリン抗体は、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ヒツジなどの動物を免疫して得られる多クローン性抗体、および細胞融合技術などを利用して得られる単クローン性抗体のいずれもが利用できる。免疫する $\beta_2$ -ミクログロブリンは、得られた抗体がヒトの $\beta_2$ -ミクログロブリンと結合し得るならば動物種を問わないが、結合の効率を上げるためにはヒト、サル由来のものが好ましく、ヒト由来のものがさらに好ましい。また、同等の免疫原性を有するそのペプチド断片や合成ペプチドも同様に用いることができる。

なお、効率よく $\beta_2$ -ミクログロブリンを除去し血球の機能などに影響を与えないためには、細胞表面のHLAを構成している $\beta_2$ -ミクログロブリンとは反応せず、遊離の $\beta_2$ -ミクログロブリンとのみ結合するような単クローン性抗体を用いることがより好ましい結果を与える。

本発明で用いられる不溶性担体としては、アガロース、セルロース、デキストラン、ポリアクリルアミド、およびポリスチレン誘導体などの各種天然、合成ポリマーが挙げられるが、材質としては血液成分の非特異吸着が少ないような親水性のものが好ましい。使用時の形状は、ビーズ状、繊維状、フィルム状などいずれでも可能である。ビーズ状で用いる場合には、このビーズを充填したカラムの中を $\beta_2$ -ミクログロブリン含有溶液が循環できるならば粒子径は問わないが、流路抵抗を減らすためには直径50～3,000 $\mu\text{m}$ のものが好ましく、200～3,000 $\mu\text{m}$ のものがさらに好ましい。また、ビーズは物理的に強固で圧力による変径が小さいものが望ましい。

抗体の不溶性担体への結合は、臭化シアン、カルボジイミドなどのカップリング剤を用いる方法、グルタルアルデヒドなどの架橋剤を用いる方法などにより、化学的に共有結合させればよい。また、あらかじめ不溶性担体に固定化したプロテインAを介して抗ヒト $\beta_2$ -ミクログロブリン抗体を結合させ、抗体量あたりの抗原吸着能

を高めることも可能である。ただしこの場合には、抗体の離脱を防ぐためプロテインAと抗体の間を化学的に架橋しておく必要がある。

5 抗体の結合量およびカラムの大きさは特に限定されないが、治療結果を高くするためにはカラム1本あたり50mg以上の $\beta_2$ -ミクログロブリンを吸着し得ることが望ましい。抗体1gあたりの抗原 $\beta_2$ -ミクログロブリンの吸着量は50mg~150mg程度であるから、カラム1本あたり300mg以上の抗体結合量が必要である。た  
10 だし、1回の治療で2本以上のカラムを用いるならば、カラムあたりの抗体量を減らすことは可能になる。

このようにして得られた抗体固定化不溶性担体を適当なカラムに充填し、これに血液を流すことにより血液中の $\beta_2$ -ミクログロブリンを極めて選択的に効率よく吸  
15 着・除去することができる。

治療に際しては、 $\beta_2$ -ミクログロブリン除去カラムは単独で用いてもよいが、主な対象患者が人工透析患者であることから考えて、血液透析器と直列または並列に接続して同時に血液循環を行なう方法が操作の簡便さか  
20 ら見て望ましい。

本発明のカラムと血液透析器を連結した例を第1図をもって説明する。直列に接続する時の1例を第1図(a)に示すが、患者より体外に取り出された血液は、血液ポンプ1を  
25 通って血液透析器2に入り、透析液4により通常の透析処理を受けた後、さらに $\beta_2$ -ミクログロブリン

ン除去カラム3内で $\beta_2$ -ミクログロブリンが除去されて体内にもどされる。第1図(a)では $\beta_2$ -ミクログロブリン除去カラム3を血液透析器2の後に接続した例を示したが、血液透析器2の前、すなわち血液ポンプ1の前後のいずれの位置に接続しても良い。また、並列に接続する時の1例を第1図(b)を用いて説明する。患者より体外に取り出された血液は、血液ポンプ1を通った後、二方向に分離される。一方は、血液透析器2に入り、透析液4により通常の透析処理を受け、また他方は補助ポンプ5で流量を調整した後、 $\beta_2$ -ミクログロブリン除去カラム3内で除去行ない、血液透析器2から出てきた血液と合わされ体内にもどされる。並列に接続する場合も、 $\beta_2$ -ミクログロブリン除去カラム3は、回路中のいかなる場所に接続しても良い。並列の場合、バイパスの血流量を一定にするために第1図(b)のように、補助ポンプ5を用いても良いが、補助ポンプ5は用いずに回路の内径で調整することも可能である。本発明のカラムと連結する血液透析器の透析膜の素材は、セルロース、酢酸セルロース、ポリメチルメタクリレート、ポリアクリロニトリル、ポリスルホン、ポリアミド、ポリエステル、ポリビニルアルコール、ビニルアルコール共重合体など特に限定されないが、 $\beta_2$ -ミクログロブリンの除去量をより高めるためには、分子量10,000のタンパクの透過率が2%以上の透析膜が望ましい。

また、本発明の $\beta_2$ -ミクログロブリン除去カラムに



は、全血を流しても良いが、操作は煩雑になるが、全血を循環させるかわりに通常用いられる血漿分離装置により、血球成分を除いた血漿を流しても同様の効果を得ることができる。

5       さらに吸着に用いたカラムは、pH 2 前後の酸性溶液を流すことにより再生、再使用が可能である。

本発明のカラムは、 $\beta_2$  -ミクログロブリンを選択的に吸着するため、簡便にかつ効率良く血液中の $\beta_2$  -ミクログロブリンを除去することができる。さらに本発明  
10       のカラムは、吸着された $\beta_2$  -ミクログロブリンを溶出液で溶出することにより、くり返し再使用できるという利点もある。

以下に実施例を挙げて、本発明をより具体的に説明する。

#### 15       実 施 例 1

N-ヒドロキシスクシンイミドエステル基を、10 原子の長さのスペーサー ( $-OCH_2 CONH(CH_2)NHCO(CH_2)_2-$ ) を介して導入したアガロース  
20       ゲル (“アフィゲル 10”、Bio Rad 社製) 1 ml に、市販の抗ヒト $\beta_2$  -ミクログロブリンモノクローナル抗体 (Ola社製 “MCA 06”) 1.46 mg を 0.1 M HEPES-NaOH 緩衝液 (pH 7.5) 1 ml に溶解した溶液を加え、4℃で一夜ゆっくりと攪拌した。

1 M エタノールアミン-塩酸 (pH 8.0) 0.1 ml  
25       を加えて室温で 1.5 時間反応させ、未反応の N-ヒド

ロキシスクシンイミドエステル基をブロックした後、それぞれ0.5MのNaClを含む0.1M酢酸-NaOH (pH4.0) 1mlおよび0.1M炭酸-NaOH (pH9.0) 1mlで交互に3回洗浄し、最後にPBSにて平衡化を行なった。固定化後の溶液に残存しているタンパク量は0.02mgであり、1gのゲルに対して1.44mgの抗体が固定されたことになる。

このようにして得た抗体固定化ゲル0.3mlを市販の小型カラム( $\phi=8\text{mm}$ )に充填し、これに0.1mg/mlのウシ血清アルブミン(BSA)および0.1mg/mlのヒト $\beta_2$ -ミクログロブリンを、PBSに溶解したモデル溶液を室温下2.4ml/hの流速で流した。流し始めから0.63mlずつをフラクションコレクターで分取し、各フラクション(2~5)の20 $\mu\text{l}$ をSDS・ポリアクリルアミドゲル電気泳動法で分析した。

結果を第2図に示す。第2図は電気泳動で分析した結果の模式図である。lane1はカラムを通す前にモデルタンパク溶液を泳動した結果であり、lane2~5はそれぞれカラムフラクション2~5の泳動結果である。

矢印は $\beta_2$ -ミクログロブリン( $\beta_2\text{m}$ )およびBSAの標準サンプルの泳動位置を示す。

分析を行なったフラクション2~5すべてにおいて、 $\beta_2$ -ミクログロブリンのBSAに対する量比は、カラムにかける前の溶液よりも小さく、 $\beta_2$ -ミクログロブリンのみが選択的にカラムに吸着されることが示された。

さらに、カラム内に残ったタンパクをPBSで洗い流した後、50mMグリシン-塩酸緩衝液(pH2.4)を用いて抗体に結合していた抗原を溶出させたところ、 $\beta_2$ -ミクログロブリンのみが溶出してきた。溶出液20 $\mu$ lを電気泳動した結果を第2図のlane6に示す。

## 実施例 2

実施例1と同様にした調製したカラムに高レベルで $\beta_2$ -ミクログロブリンを含む人工透析患者の血清を流し、流し始めから0.32mlずつをフラクションコレクターを用いて分取した。

各フラクションの全タンパク量(280nmの吸光度で表示)、および免疫学的測定法により定量した $\beta_2$ -ミクログロブリン( $\beta_2$ m)の濃度を第3図に示す。10番までのフラクションでは、全タンパク量に対する $\beta_2$ -ミクログロブリンの量比は、カラムに流す前の血清と比べて有意に低く、抗体により吸着除去されたことを示している。(カラムに流す前の血清では、280nmの吸光度は72.1、 $\beta_2$ -ミクログロブリン濃度は40.5mg/mlであった。)

第3図の結果から、カラムに吸着された $\beta_2$ -ミクログロブリンの総量は0.049mgであり、固定化抗体1mgに対して0.11mgの $\beta_2$ -ミクログロブリンが吸着されたことになる。

## 実施例 3

9原子の長さのスペーサー(-OCH<sub>2</sub>CH(OH))

CH<sub>2</sub> NH (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> -) を介してホルミル基を導入したセルロースビーズ (“ホルミル・セルロファイン” チッソ社製) 2.8 ml と、実施例 1 および 2 で用いた市販抗・ヒト  $\beta_2$  -ミクログロブリンモノクローナル抗体 2 mg を、6 ml のリン酸カリウム緩衝液 (pH 7.0) 中で混合し、4℃ 2 時間反応後ジメチルアミンボランで還元しつつ、さらに 1 夜反応させることにより、担体 1 ml あたり 0.54 mg の抗体が固定化されたビーズを調製した。未反応のホルミル基は Tris のアミノ基と反応させブ

5

10

このビーズ 2.1 ml (抗体量として 1.1 mg) を小型のカラムに充填し、 $\beta_2$  -ミクログロブリンを添加した健常者血液 10 ml を、1 ml/min の流速で 2 時間循環させた。適当な時間に少量の血液を分取し、血中の  $\beta_2$  -ミクログロブリン ( $\beta_2 m$ ) 量を測定した結果を第 4 図 (a) に示す。循環開始後 10 分以内に吸着は完了し、吸着量是用いた抗体量の約 1/10 にあたる 100  $\mu$ g であった。

15

このカラムを 1 M グリシン-塩酸緩衝液 (pH 2.8) で洗浄した後、もう 1 度同じ循環実験を行なったところ、第 4 図 (b) に示すように 1 回目と同等以上の吸着が見られ、カラムの再生が可能であった。抗体を固定化していないセルロースビーズ抗体のみを用いたコントロール実験 (第 4 図 (c)) では吸着はほとんど見られなかった。

20

25

## 産業上の利用可能性

以上のように、本発明のカラムは血液中の $\beta_2$ -ミクログロブリンを特異的に吸着・除去することができるため、透析患者にみられる手根管症候群などのアミロイドーシスや骨障害などの合併症の予防・治療に極めて有用である。

10

15

20

25

## 請 求 の 範 囲

1. 抗 $\beta_2$ -ミクログロブリン抗体を不溶性担体に固定化してなる $\beta_2$ -ミクログロブリン除去カラム。

2. 抗体がモノクローナル抗体である請求の範囲第1  
5 項記載のカラム。

3. 血液透析器と、抗 $\beta_2$ -ミクログロブリン抗体を不溶性担体に固定化してなる $\beta_2$ -ミクログロブリン除去カラムとを直列または並列に連結してなる血液透析システム。

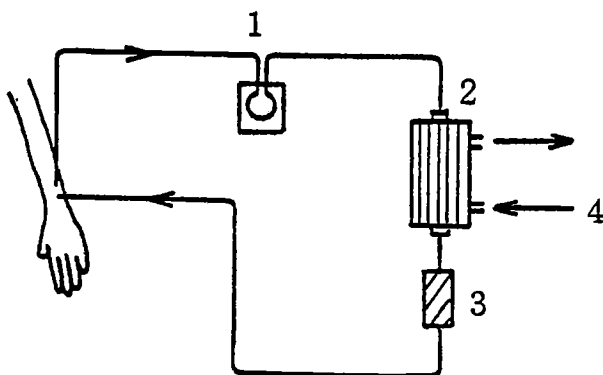
10

15

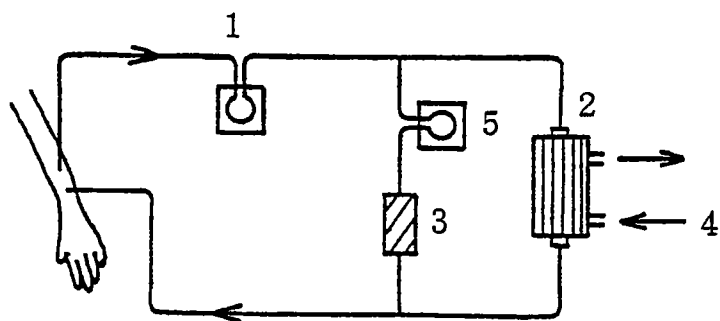
20

25

1/4



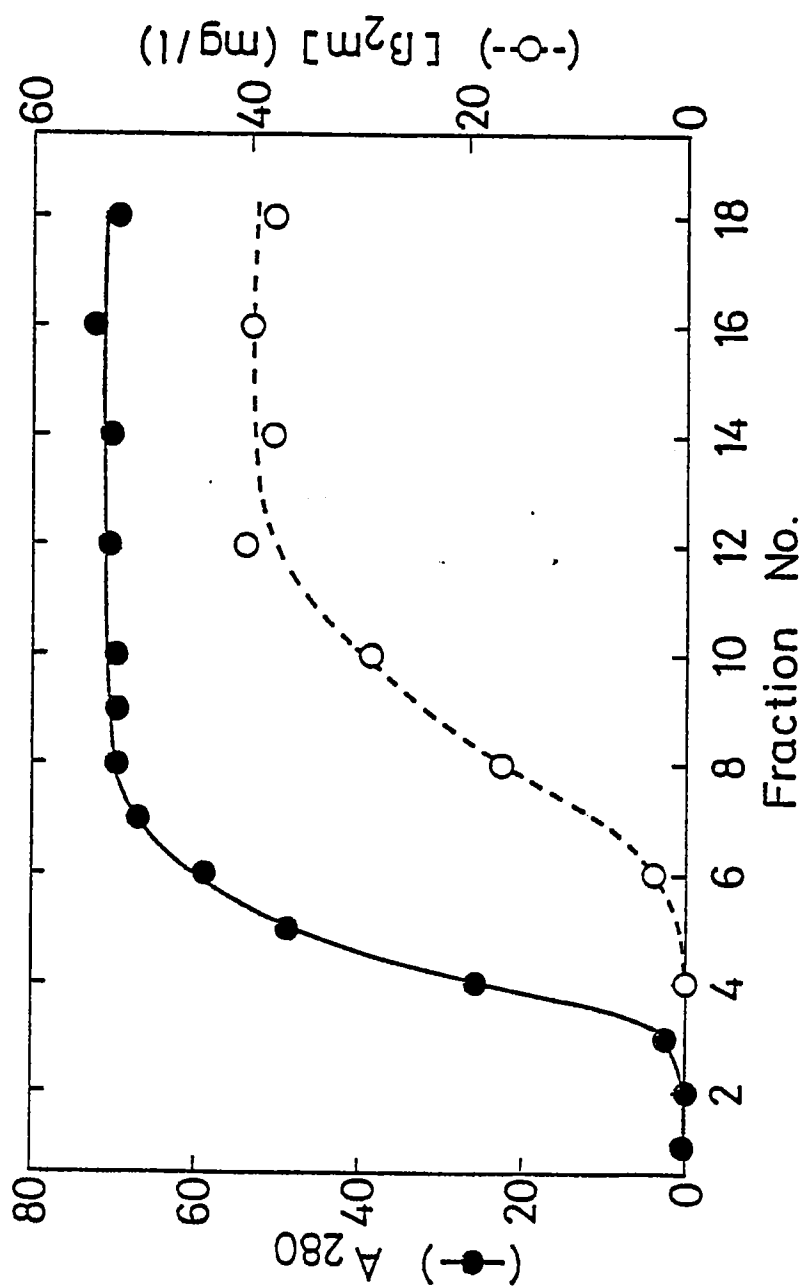
(a)



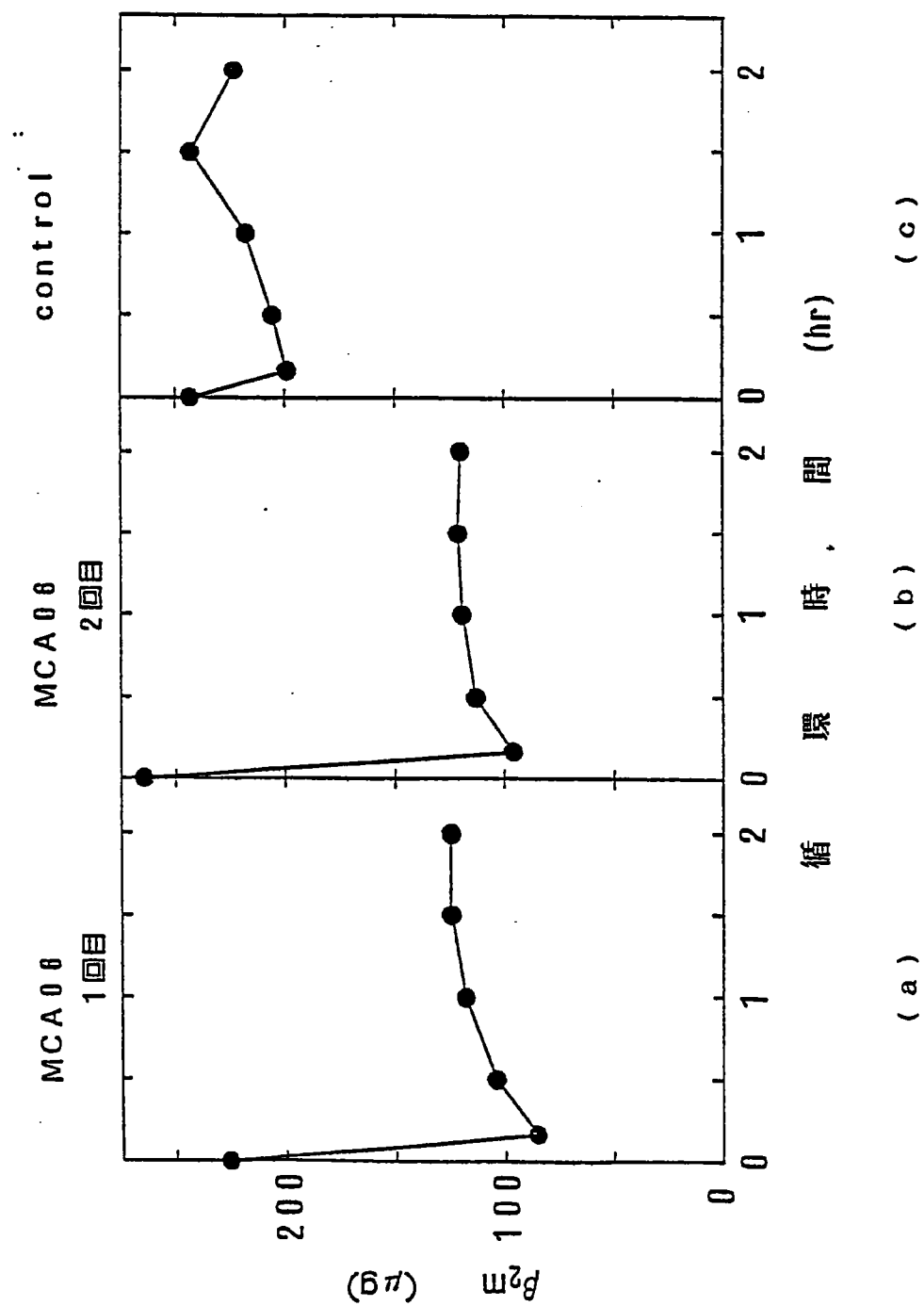
(b)







第 3 図



第 4 図

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/JP86/00485

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>3</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl <sup>4</sup> A61M1/36		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>4</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	A61M1/36, A61M1/00 G01N33/54, C07K3/12	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>4</sup>		
Jitsuyo Shinan Koho		1966 - 1986
Kokai Jitsuyo Shinan Koho		1971 - 1986
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>14</sup>		
Category <sup>5</sup>	Citation of Document, <sup>16</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup>	Relevant to Claim No. <sup>18</sup>
X	JP, A, 55-30652 (Seikagaku Kogyo Co., Ltd.) 4 March 1980 (04. 03. 80) & SE, A, 7907118 & DE, A1, 2934756 & FR, A1, 2435039 & GB, A, 2030294 & GB, B2, 2030294 & FR, B1, 2435039 & CH, A, 645727 & DE, C2, 2934756	1-3
X	JP, A, 54-037821 (Seikagaku Kogyo Co., Ltd.) 20 March 1979 (20. 03. 79) (Family: none)	1-3
X	JP, A, 56-93046 (Fuji Zoki Seiyaku Kabushiki Kaisha) 28 July 1981 (28. 07. 81) (Family: none)	1-3
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>15</sup> * Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search <sup>2</sup>		Date of Mailing of this International Search Report <sup>2</sup>
December 8, 1986 (08. 12. 86)		December 22, 1986 (22. 12. 86)
International Searching Authority <sup>1</sup>		Signature of Authorized Officer <sup>20</sup>
Japanese Patent Office		

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) <b>Int. Cl.</b> <b>A61M1/36</b>		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
<b>IPC</b>	<b>A61M1/36, A61M1/00</b> <b>G01N33/54, C07K3/12</b>	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
<b>日本国実用新案公報 1966-1986年</b> <b>日本国公開実用新案公報 1971-1986年</b>		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
<b>X</b>	<b>JP, A, 55-30652 (生化学工業株式会社)</b> <b>4. 3月. 1980 (04. 03. 80)</b> <b>&amp;SE, A, 7907118 &amp;DE, A1, 2934756</b> <b>&amp;FR, A1, 2435039 &amp;GB, A, 2030294</b> <b>&amp;GB, B2, 2030294 &amp;FR, B1, 2435039</b> <b>&amp;CH, A, 645727 &amp;DE, C2, 2934756</b>	<b>1-3</b>
<b>X</b>	<b>JP, A, 54-037821 (生化学工業株式会社)</b> <b>20. 3月. 1979 (20. 03. 79) (ファミリーなし)</b>	<b>1-3</b>
<b>X</b>	<b>JP, A, 56-93046 (富士臓器製薬株式会社)</b> <b>28. 7月. 1981 (28. 07. 81) (ファミリーなし)</b>	<b>1-3</b>
※引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日 <b>08. 12. 86</b>	国際調査報告の発送日 <b>22. 12. 86</b>	
国際調査機関  日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 <b>津 野 孝</b>	<b>4 C 7 7 2 0</b> 